N° 23. **H. Mislin,** Mainz. — Zur Funktionsanalyse des Hilfsherzens *(Vena portae)* der weissen Maus *(Mus musculus* f. *alba).* (Mit 9 Textabbildungen und 3 Tabellen.)

Herrn Professor Alexander von Muralt zum 60. Geburtstag gewidmet.

Bei fast allen Wirbeltiergruppen sind neben dem Herzen, dem „Hauptmotor" für den Bluttransport, im Gebiet der Gefässe, Hilfsherzen zur Ausbildung gekommen. Es handelt sich dabei, um rhythmische Spontankontraktionen (aktiver Gefässpuls) von Venen und Arterien. Zu erwähnen sind: 1. „Peripheres Herz" der Flughautvenen bei Chiropteren (Mislin 1959). 2. „Portalherz" bei Cyclostomen (Carlson 1904). 3. „Gefässperistaltik" (Arterien und Venen) bei Vögeln und Säugern. (Attardi 1955a). 4. „Leberherz" der Vena portae bei Nagetieren und Vögeln (Attardi 1955b, c, Booz 1959). Neben diesen ausgesprochenen Hilfsherzen, die eine funktionelle Sonderstellung im Gesamtkreislauf einnehmen, hat man bei ausgeschnittenen Arterien phasische Tonusschwankungen und rhythmische Kontraktionen registrieren können, die eine autonome Funktion und Herzpotenz dieser Gefässe beweisen (Monnier 1944). In neuerer Zeit haben sich vorallem Attardi (1955b) und im besonderen Booz (1959) mit der autorhytmischen Kontraktilität der Pfortader befasst und eine Reihe von anatomischen, histologischen und physiologischen Befunden erhoben. Aus ihren Beobachtungen ergibt sich, dass die Vena portae der Muriden als Hilfsherz funktioniert und die Propulsion des Blutes durch das Kapillarbett der Leber offenbar so reguliert wird, dass eine gleichmässige Durchblutung der verschiedenen Leberlappen garantiert ist. Als erster hat Booz die isolierte Pfortader der weissen Ratte untersucht und orientierende Druck und Temperaturversuche durchgeführt, deren vergleichende Besprechung wir bis zur ausführlichen Arbeit zurückstellen wollen. Im Rahmen der eigenen vergleichend-physiologischen Untersuchungen an aktiv pulsierenden Gefässen, wurde die Vena portae der weissen Maus als günstigstes Versuchsobjekt erkannt (Abb. 1). Mit der von mir für kleinste Gefässe entwickelten Synchronregistrierung von Elek-

troangiogramm und Myogramm, konnte die Funktionsanalyse der Portalvene der Mäuse Erfolgversprechend unternommen werden. (Abb. 2).

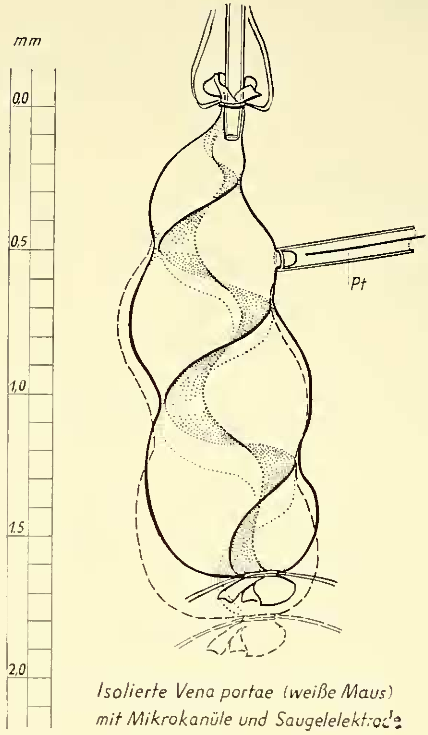


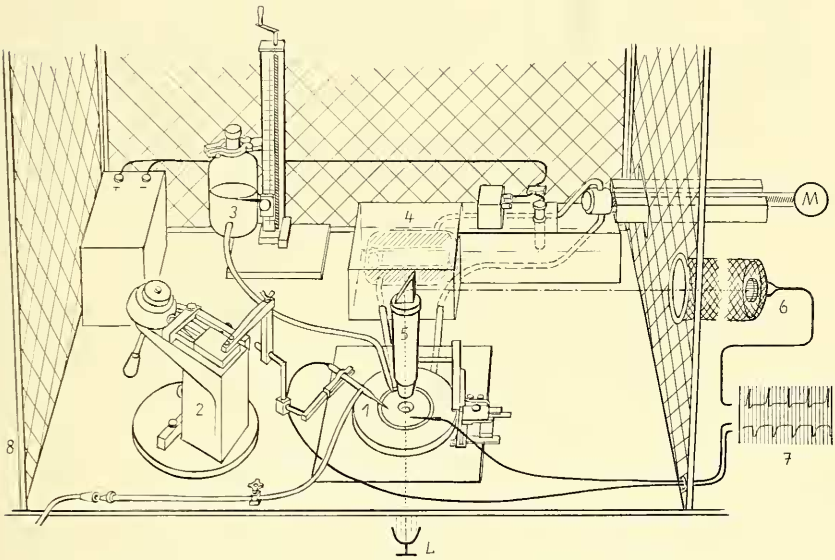
ABB. 1.

Isolierte Vena portae (weisse Maus) mit Mikrokanüle und Saugelektrode. Lebernah eingebundene Mikrokanüle zur Einstellung des Binnendruckes. Portalvene distal, vor abgehenden Gefässen abgebunden. Vene ist leicht tordiert und lässt Spiralfalte erkennen. Links Saugelektrode mit Platindraht und ca. 150 μ d. aspiriertem Wandungspfropf der Portalvene.

METHODISCHES

Die Vena portae wird im mit Aether abgetöteten Tier freipräpariert, ausgeschnitten und in Ringerlösung (MISLIN 1961) aufs Versuchsgefäss übertragen. Die Einbindung der Mikrokanüle und das Abbinden der Vene erfolgt wie üblich (MISLIN 1947). Als Versuchstemperatur wurde 38° C gewählt. Zur Ableitung des Elektrovenogramms (Evg) wurden mit Vorteil Platin-Saugelektroden

benützt. Die Ansaugung wird an verschiedenen Stellen der Gefässoberfläche vorgenommen und von der Wasserstrahlpumpe aus reguliert. Für die Synchronregistrierung der Aktionspotentiale und der



Versuchsanordnung der Registrierung aktiv pulsierender Gefäße

Abb. 2.

Versuchsanordnung der Registrierung aktiv pulsierender Gefässe.
(Photoeletrische Mikroprojektion und Synchronregistrierung von Elektroangiogramm und Myogramm bei Niederfrequenter Direktschreibung)

1. Versuchsgefäss mit Objekt.
2. Mikromanipulator mit Aspirationselektrode.
3. Drucksystem zum Blutgefäss.
4. Thermoregulator und Umwälzpumpe.
5. Objektiv mit Projektionsprisma
6. Gitterrohr mit Photoelement
7. Direktschreibung EEG (Schwarzer)
8. Faraday-Käfig.

Pulsbewegungen wird jeweils die der Ansaugstelle dichtanliegende Pulsstelle verwendet. Die Objektabbildung auf der Photozelle erfolgt mit rechtwincklig abgelenktem Strahlengang über ein Projektionsprisma, bei Scharfeinstellung der Gefässwand.

Die vorliegende Mitteilung beschränkt sich auf erste experimentelle Daten zur Charakterisierung der biologischen und physio-

logischen Eigenschaften der Vena portae der weissen Maus: 1. Erregbarkeit, 2. Eigenfrequenz, 3. Temperaturabhängigkeit, 4. Druckabhängigkeit, 5. Jonale Beeinflussung, 6. Div. Pharmaka.

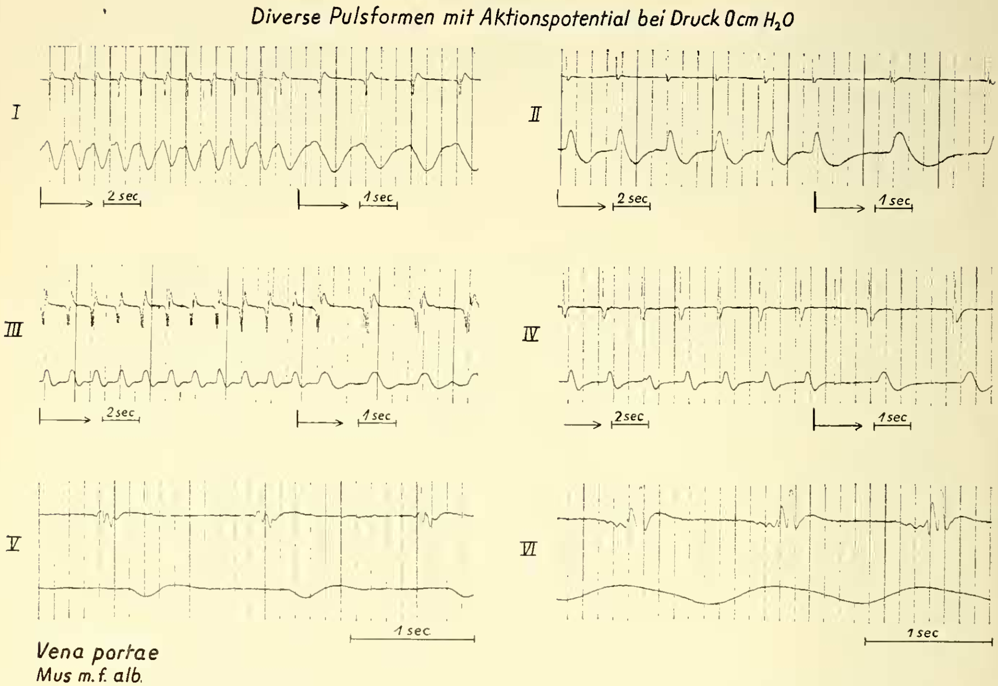


Abb. 3*a*.

1. *Die Erregbarkeit. (Elektrovenogramm Evg).*

Mit jeder Tätigkeit der Portalvene ist das Auftreten eines Aktionspotentials verknüpft, das wir in der Regel mit Platindraht-Saugelektroden physikalisch am einwandfreiesten ableiten konnten. Höhe und Form der Zacken sind bekanntlich von sehr verschiedenen, besonders physikalischen Ableitungsbedingungen abhängig. Auf diese methodisch bedingten Veränderungen des Aktionspotentials soll aber erst nach weiteren systematischen Untersuchungen eingegangen werden. In diesem Zusammenhang sind die histologischen Untersuchungen von Booz (1959) an der Rattenpfortader zu erwähnen, der gezeigt hat, dass der Wandbau dieses Gefässes kompliziert

ist. Er findet besonders vielschichtige Muskellagen in der Adventitia, ein komplexes Netz längsverlaufender, circulär angeordneter Muskelelemente mit spiraliger Richtung. Ebenso eine auffallende Aehnlichkeit mit dem „syncytialen Aufbau der Herzmuskulatur". Die strukturellen Verhältnisse bei der Mäusepfortader scheinen sehr ähnlich zu sein. Für die Beurteilung der resultierenden Potentiale müssten die Faserrichtung der Venenmuskulatur, die Leitungs-

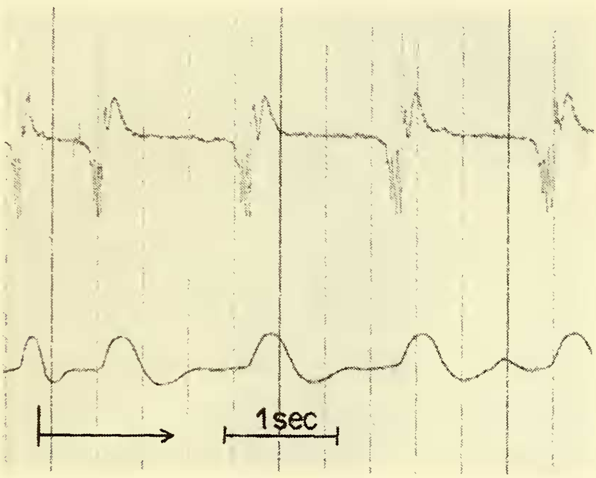


Abb. 3*b*.

zeit, die Dauer des Erregungsablaufs in den Längsfasern, die Unterschiede im Erregungsbeginn in den verschiedenen Muskelbezirken und die Art der syncytialen Verbindung der verschieden erregten Teile der Muskulatur berücksichtigt werden. Wir begnügen uns vorerst mit der allgemeinsten Charakterisierung des Zackenverlaufs. Am Evg lassen sich regelmässig bei diphasischem Aktionsstrom mehrere chrakteristische Schwankungen unterscheiden Die Abbildung 3*a* (I-VI) lässt in der Hauptsache zwei Vorgänge erkennen: Erstens ein Komplex schnell ablaufender Initialwellen (Vorschläge) und zweitens eine in die Länge gezogene Nachwelle. Der schnelle Zackenkomplex kann 2-4 gipflig sein. Der Ausschlag nach positiv ist in der Regel vorherrschend. Wir erhalten Amplituden des Potentials von 40-80 μ V. Meist ist die Zacke unmittelbar vor der Nachwelle am stärksten ausgeprägt (Abb. 3*b*). Letztere ist der eigent-

lichen Kontraktionswelle zugeordnet. Ueber die reale Gestalt der Zackenform kann beim gegenwärtigen Stand der Untersuchung nichts Endgültiges ausgesagt werden. Der Vergleich mit neueren Untersuchungen über Elektroangiogramme (Roddie u. Kirk 1961) wird hier weiterführen.

2. *Eigenfrequenz der isolierten Portalvene.*

Die Majorität der isolierten Venen zeigt (Tab. 1) bei gleichen Versuchsbedingungen relativ geringe Frequenzunterschiede. Die für ein Gefäss typische Eigenfrequenz ändert sich auch über mehrere Stunden hinweg bei konstanten Bedingungen nur unwesentlich.

Tabelle 1.

Pulsfrequenzen diverser Portalvenen

(38° C, 0 cm H_2O Druck)

Protokoll Nr.	Frequenz (f/min)
V.p. III 1	34
2	36
4	38
6	36
7	39
17	34
19	37
20	36
22	34
23	33
29	40
30	36
35	38

Mus m.f. alb.

3. *Temperaturabhängigkeit der Pulsfrequenz.*

Der biokinetische Temperaturbereich liegt für die Vena portae der weissen Maus zwischen 7° C und 47° C. Das Frequenzmaximum liegt bei 43° C. Zwischen 28° C und 39° C scheint die Frequenz (Abb. 4) ziehmlich konstant zu bleiben. Es dürfte sich in diesem Temperaturgebiet um das Frequenzoptimum handeln. Die Tempe-

raturempfindlichkeit der Vena portae ist am ausgesprochendsten oberhalb 39° C und unterhalb 28° C. Systematische Konditionierungsversuche sind an diesen Gefässen noch nicht durchgeführt worden, aber der Einfluss der Temperaturanpassung scheint gross zu sein.

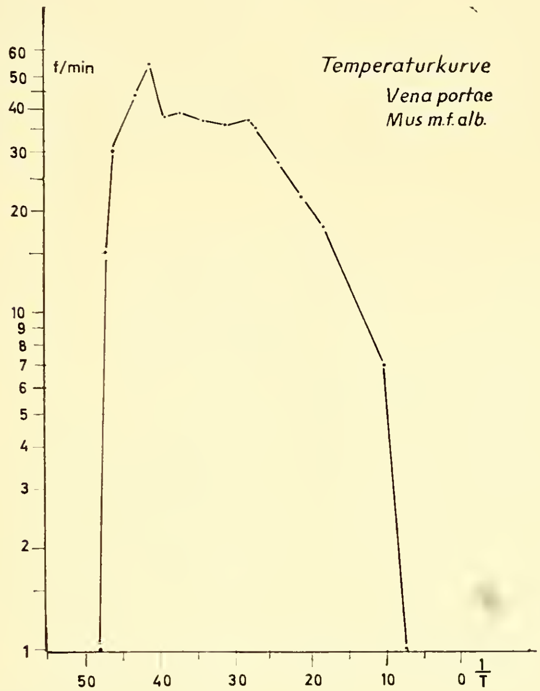


Abb. 4.

4. *Druckversuche.*

Die Portalvene der Maus ist durch eine aussgesprochene Druckempfindlichkeit gekennzeichnet. Beim kontinuierlichen Druckversuch Tab. 2) ergibt zunehmender Binnendruck regelmässig eine Frequenzsteigerung bis auf 48/min. bei 6 cm H_2O. Höhere, unmittelbar anschliessende Druckstufen führen stets zur Abnahme der Pulsfrequenz. Bei direkt folgender Drucksenkung fällt die Frequenz gleichmässig ab und liegt aber wesentlich unter dem Ausgangs-

wert. Aus der Abbildung 5 ist zu sehen, dass bei extrem hohem Binnendruck (unterste Kurve links) ein erneuter Frequenzanstieg erfolgen kann.

5. *Jonale Beeinflussung der Portalvene.*

Hier fehlen noch die systematischen Versuche. Wir stellen durch K^+-Ueberschuss eine deutliche Frequenzsteigerung fest mit einer regelmässigen Vergrösserung der Amplitude des Aktionspotentials (Abb. 6) Mit Ca-Ueberschuss erhalten wir eine schwache Pulshemmung, bei unverändertem Aktionspotential. Bemerkenswert ist hier die starke unregelmässige Beeinflussung der Pulsform.

TABELLE 2.

Druckversuche

(38° C)

Druck (cm H_2O)	Frequenz (f/min)	Amplitude	Druck (cm H_2O)	Freqenz (f/min)	Amplitude
10	40	—	10	40	
9	44	—	9	42	(+)
8	45	—	8	39	=
7	44	—	7	39	=
6	48	—	6	33	=
5	45	=	5	33	+
4	45	=	4	30	+
3	42	=	3	30	+
2	39	=	2	30	(+)
1	39	—	1	28	+
0	39		0	27	+

Vena portae
Mus m.f. alb.

6. *Pharmaka.*

Es wurde eine grössere Zahl von pharmakologischen Substanzen an der isolierten Portalvene getestet (Abb. 7). Wir stellen die Ergebnisse hier zunächst ohne eingehendere Detailbesprechung zusammen. Mit Ausnahme von Papaverin (Abb. 7) und Antistin nach Hista-

min (Abb. 8) haben wir keine besonders wirksamen Hemmsubstanzen bis jetzt feststellen können.

Die beiden Abbildungen (Abb. 7 und 8) bringen ausgewählte Kurvenbeispiele für die Beeinflussung von Evg und Myogramm

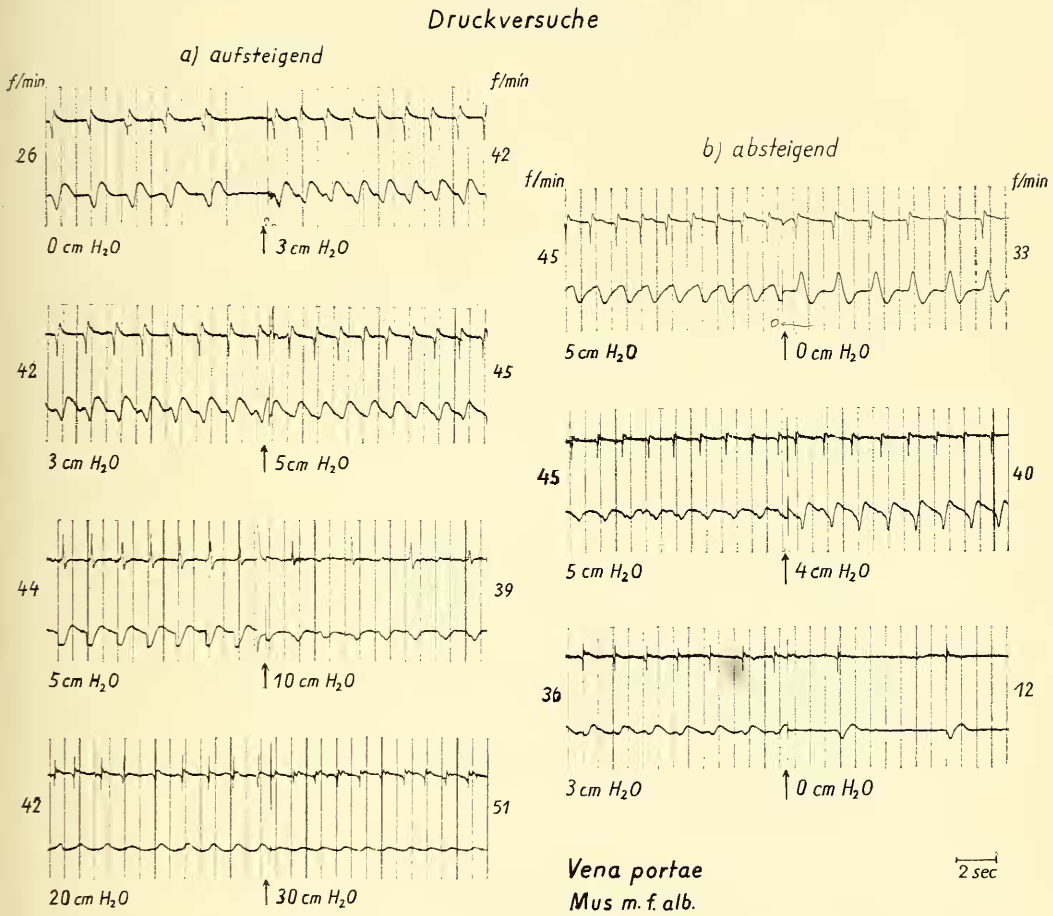


Abb. 5.

durch Pharmaka. Wie die Uebersicht schon gezeigt hat, haben die meisten der untersuchten Pharmaka erregend gewirkt. Besonders deutliche Anregung sehen wir bei Histamin und Noradrenalin. Letztere Substanz bei direkter Applikation allerdings erst bei

einer höheren Dosis. Besonders auffallend ist nun die Beeinflussung der Portalvene durch Acetylcholin. Bereits bei der sehr hohen Verdünnung 10^{-10} erhalten wir einen starken und langfristigen Effekt auf die Frequenz und Amplitude der Vene. Für die

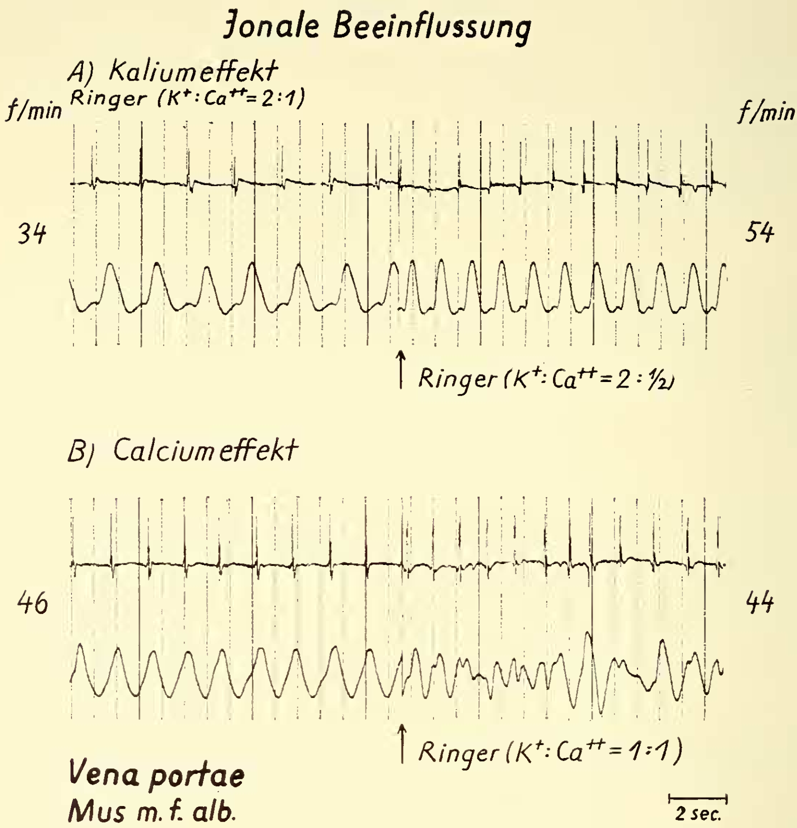


Abb. 6.

Dosisabhängige Wirkung des ACh bringt Abb. 9 vier Kurvenbeispiele. Bei einer Konzentration der Substanz von 10^{-7} erfolgt nach einer kurzfristigen aber auffallend starken Zunahme der Frequenz des Aktionsstromes bald Pulsstillstand in Diastole. Mit Physostigmin lässt sich eine deutliche Sensibilisierung der Portalvene für Acetylcholin erreichen. (Abb. 8, Kurve links oben.) Als bisheriges

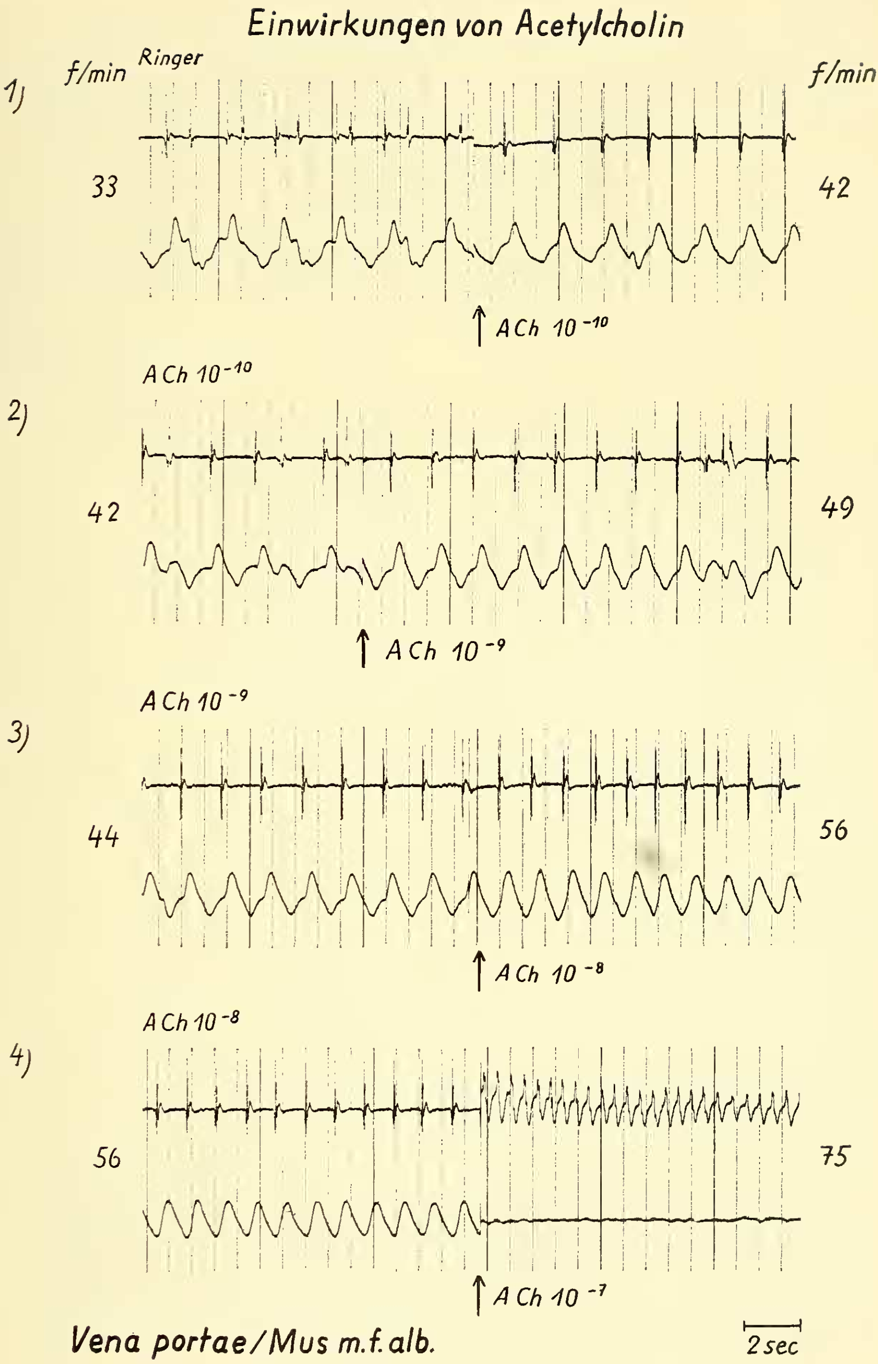

Einwirkungen von Acetylcholin
f/min
Ringer
f/min
1)
33
42
↑ ACh 10⁻¹⁰
ACh 10⁻¹⁰
2)
42
49
↑ ACh 10⁻⁹
ACh 10⁻⁹
3)
44
56
↑ ACh 10⁻⁸
ACh 10⁻⁸
4)
56
75
↑ ACh 10⁻⁷
Vena portae/Mus m.f.alb.
2 sec

Abb. 7.

Hauptergebnis der Beeinflussung durch Pharmaka ist die ausgesprochen erregende und positiv inotrope Wirkung von Acetylcholin hervorzuheben. Die Versuche mit dem Acetylcholinhemmer

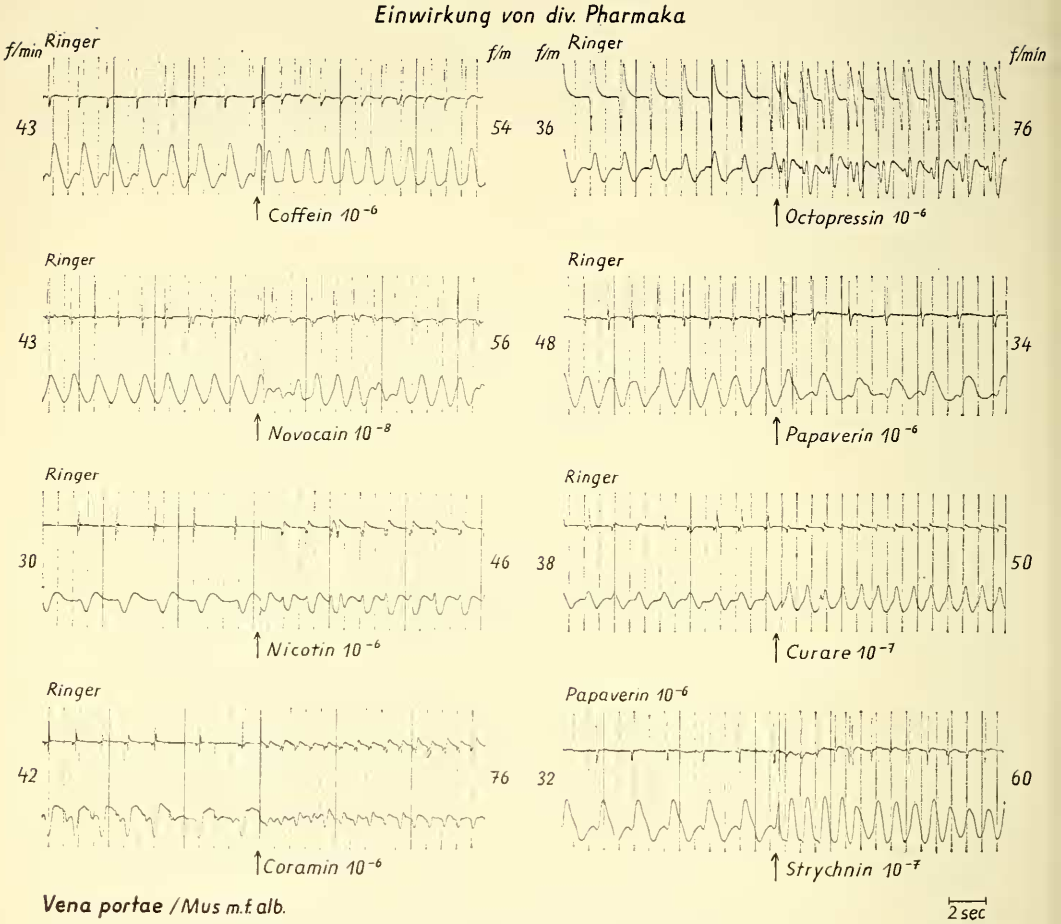


Abb. 8.

Atropin ergaben ein eindeutiges Ergebnis. Der spezifische Acetylcholineffekt konnte durch Atropin nicht unterdrückt werden. Wurde Atropin allein gegeben, so tritt eine positiv chronotrope wie inotrope Wirkung hervor, allerdings nur bei hoher Konzentration wie die Uebersichtstabelle (Tab. 3) zeigt. Der weitere Befund

ist hierzu von Bedeutung, dass Nicotin erregend wirkt (Abb. 7.) Atropin und Nicotinversuche sprechen dafür, dass die Innervation der autorhythmischen Portalvene adrenerg ist, dass also am Endorgan Arterenol (Nor-Adrenalin) freigesetzt wird. Wie die meisten postganglionären Fasern des Sympathikus erweisen sich auch die Fasern der Portalvene nicht als cholinerg. Die Vagus-

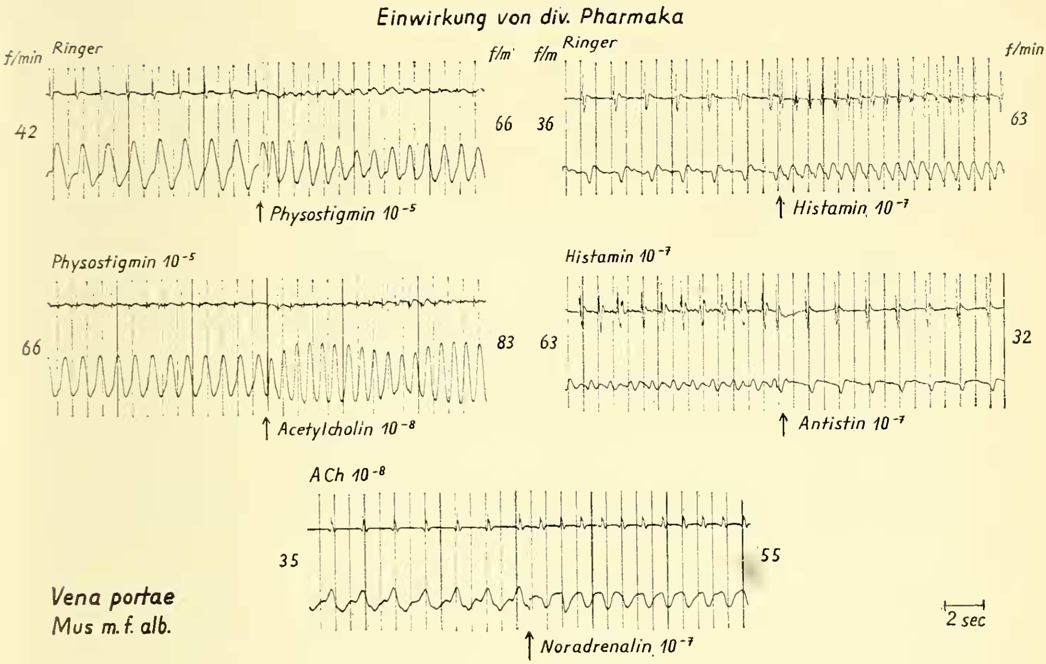


Abb. 9.

komponente fehlt dieser Vene. In dieser Hinsicht unterscheidet sich das Leber-Hilfsherz vom echten Herzen. Eine gewise Verwandtschaft scheint zur Coronargefässinnervation zu bestehen. (Arterenol als Ueberträgerstoff). Es scheint in funktioneller Hinsicht eine Mittelstellung zwischen Herzmuskulatur und Koronargefässmuskulatur einzunehmen. Endgültiges kann auch hier erst nach eingehender elektrophysiologischer Untersuchung ausgesagt werden, die Aufschluss über die weiteren biologischen Eigenschaften der Vena portae geben werden.

Tabelle 3.

Einfluss diverser Pharmaka auf Rhythmus und Tonus der Vena portae (Mus m.f. alb.)

Substanz	Verdünnung	Frequenz f/min	Amplitude	Spezifische Effekte	Bemerkungen (Aktionsstrom)
Acetylcholin	10^{-10}	30 → 42	=	pos. chronotr.	
Acetylcholin nach Physostigmin	10^{-8}	66 → 83	+	pos. chronotr. pos. inotrp	sinuide Spindeln
Physostigmin	10^{-5}	42 → 66	—	pos. chronotr.	Sensib. ACH
Pilocarpin	10^{-7}	39 → 62	+	pos. chronotr. pos. inotrop	
Atropin	10^{-6}	42 → 58	+	pos. chronotr. pos. inotrop	
Noradrenalin	10^{-9}	35 → 55	=	pos. chronotr.	
Adrenalin	10^{-8}	48 → 45	=		
Ergotamin	10^{-5}	33 → 38	+	pos. chronotr. pos. inotrop	
Histamin	10^{-7}	36 → 63	=	pos. chronotr.	
Antistin hach Histamin	10^{-7}	63 → 32	(+)	neg. chronotr.	
Coffein	10^{-6}	43 → 54	—	pos. chronotr.	
Novocain	10^{-8}	43 → 56	=	pos. chronotr.	
Nicotin	10^{-6}	30 → 46	=	pos. chronotr.	monophasich
Adenyl	10^{-6}	60 → 72	(—)	pos. chronotr.	
Adenosin-V-phos.	10^{-5}	44 → 62	=	pos. chronotr.	
Coramin	10^{-6}	42 → 76	—	pos. chronotr.	monophasich
Octopressin	10^{-6}	36 → 76	+	pos. chronotr. pos. inotrop	doppelgipfl.
Vasopressin	10^{-6}	40 → 46	—	neg. inotrop	
Kallidin	10^{-6}	20 → 28	(+)	pos. chronotr.	
Papaverin	10^{-6}	48 → 34	—	neg. chronotr. neg. inotrop	
Curare	10^{-7}	38 → 50	+	pos. chronotr. pos. inotrop	monophasich
Strychnin nach Papaverin	10^{-7}	32 → 60	+	pos. chronotr.	

Meiner technischen Assistentin Fräulein Renate Krause spreche ich für hervorragende Mitarbeit, wie auch der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die gewährte Unterstützung den besten Dank aus.

LITERATUR

Attardi, G. 1955a. *Spontaneous peristaltic contractility in arteries and veins of adult birds and mammals (Rodentia), cultivated in vitro. Demonstration in vivo of a peristaltic activity in the portal of Rodents.* Compt. rend. Assoc. Anatom. Paris.

— D. Attardi-Gandini, 1955b. *Spontaneous peristaltic activity of chick embryos and newly hatched chickens explanted in vitro.* Exper. 11, 37.

— 1955c. *Demonstration in vivo and in vitro of peristaltic contraction of the portal vein of adult mamals (Rodents)* Nature, 176,

Booz, K. H. 1959. *Experimentelle und morphologische Beobachtungen an der Vena portae der weissen Ratte.* Annales Universitatis Saraviensis Med. 116-154.

Carlson, A. J. 1904. *Contributions to the physiology of the heart of the California hagfish (Bdellostoma dombeyi).* Zeitschr. allgem. Physiol. 4, 259.

Mislin, H. 1947, *Das Präparat des Venensäckchens.* Helv. Physiol. Acta 5, C 3- C 4.

— 1959. *Zum Problem der Selbstregulation des Venenherzens (Chiroptera)* Helv. Physiol. Acta 17, C 27- C 31.

— 1961. *Zur Funktionsanalyse der Lymphgefässmotorik (Cavia porcellus L)* Rev. suisse Zool. 68, 228-238.

Monnier, M. 1944. *Erregungsleitung in der Arterienwand.* Helv. physiol. Acta 2, 279.

Roddie, J. C. and Kirk, S. 1961. *Transmenbrane action potentials from smooth muscle in turtle arteries and veins.* Science p. 736.

N° 24. **Verena Uehlinger,** — Un nouveau cas de ségrégation anormale des nucléoles chez le batracien anoure *Xenopus laevis.* (Avec 1 figure dans le texte.)

Station de Zoologie expérimentale, Université de Genève.

Le type sauvage du batracien anoure *Xenopus laevis* porte dans le noyau de chacune de ses cellules deux nucléoles. Quelquefois ces 2 nucléoles se fusionnent en un seul corps de volume double. Cette fusion se présente avec des fréquences caractéristiques pour les différents tissus du corps (Wallace thèse 1961 : « indice de fusion